

THÈSE

101

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LORANS, Fernand, Louis

Né le 27 Décembre 1909, à Cléguérec (Morbihan)

**Contribution à l'étude
des causes
de l'Avortement Spontané**

Président : M. CUNÉO, Professeur

1939

V. HELLO, Imprimeur

4 et 5, Rue Barbès

MONTRouGE

(Seine)

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LORANS, Fernand, Louis

Né le 27 Décembre 1909, à Cléguérec (Morbihan)

**Contribution à l'étude
des causes
de l'Avortement Spontané**

Président : M. CUNÉO, Professeur

1939

V. HELLO, Imprimeur
4 et 5, Rue Barbès
MONTROUGE
(Seine)



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LE DOYEN TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LÉVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CLOVIS VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale
BEZANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FÉY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES .	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expériment.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale
Mlle J. LÉVY .	Pharmacologie.
LÉVY - VALENSI	Neurologie et Psychiâ- trie.
MÉNÉGAUX ...	Pathologie chirurgicale
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT - DUTAILLIS	Pathologie chirur.
PIÉDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ - BOYER.	Pathologie chirurgicale

MM.

VARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL-			
LERY - RADOT.			
SÉZARY			
		MM.	
		ECALLE	} Clinique obstétricale.
		METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE AÎNÉ

A MA MÈRE

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.

A MON FRÈRE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO,

*Professeur de clinique chirurgicale,
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Comandeur de la Légion d'Honneur.*

Qui nous a fait le grand honneur de
présider cette thèse.

Nous lui exprimons notre reconnaissance.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE RENNES

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE VANNES

A MONSIEUR LE DOCTEUR DAVID,
Médecin-Chef des Hôpitaux de Vannes,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui a toujours été bienveillant
pour moi.

Avec ma vive reconnaissance et
mon profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAUDRELIER,
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Ancien Prorecteur à la Faculté de Paris,
Chirurgien-Chef des Hôpitaux de Vannes,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a prodigué ses précieux
enseignements et ses sages conseils.

En témoignage de ma profonde
gratitude.

INTRODUCTION

Le problème de l'avortement se présente sans cesse sous des faces multiples, au point que chacun est tenté de ne l'envisager que d'un seul point de vue particulier et de négliger les autres. On peut dire actuellement que la question de l'avortement provoqué a éclipsé celle de l'avortement spontané. On s'inquiète généralement du grand nombre des fausses-couches volontaires, l'un des facteurs de la dénatalité. D'un autre côté, l'on précise les indications et les techniques de l'avortement thérapeutique. A côté de ces deux grandes préoccupations, le problème des avortements spontanés passe facilement au second plan.

Il nous semble cependant que les interruptions spontanées de la grossesse méritent d'être envisagées aujourd'hui de nouveau à la lumière des connaissances nouvelles sur les processus hormonaux de la gestation. Il y a quelques années on pouvait penser que tout a été dit sur les causes de l'avortement et que les notions classiques et courantes épuisaient toutes les éventualités. Or, un certain nombre de travaux récents nous enseignent qu'il reste encore des inconnues dans ce domaine.

En effet, maintenant que nous commençons à connaître un peu le mécanisme endocrinien de la matu-

ration ovulaire, de la préparation à la gestation, de la gestation elle-même et de l'accouchement, nous comprenons mieux la pathogénie des avortements. Des considérations théoriques et expérimentales faisaient pressentir qu'il pouvait y avoir des avortements dus à la seule perturbation de ce mécanisme endocrinien complexe. La pratique a confirmé ces prévisions théoriques et aujourd'hui l'on peut affirmer qu'il existe des avortements qui sont dus soit à une insuffisance de la fonction lutéinique soit à celle de la sécrétion folliculaire. L'aboutissement de ces deux facteurs opposés au même résultat pathologique s'expliquera lorsque nous aurons étudié leur rôle dans la grossesse.

Ayant eu l'occasion d'observer un cas de cette catégorie, nous en avons profité pour reconsidérer le problème des avortements spontanés sous l'angle de l'endocrinologie génitale. Nous avons cependant mentionné brièvement les causes classiques pour en rappeler l'essentiel.

Certes, les notions que nous développons dans ce travail, bien qu'elles soient importantes, ne touchent en rien aux données solidement établies sur l'étiologie des fausses-couches. Au point de vue pratique, la syphilis et le traumatisme restent les deux grandes causes de l'interruption spontanée de la grossesse.

La pathogénie endocrinienne qui fait tout particulièrement l'objet de ce travail n'a pas seulement un intérêt théorique, mais nous semble devoir entraîner

des sanctions thérapeutiques. Le traitement hormonal des avortements habituels et des menaces d'avortements, largement appliqué à l'étranger, l'a été jusqu'ici fort peu en France, sans doute à cause du prix très élevé de certains de ces médicaments. Cette thérapeutique nous semble cependant mériter l'attention, d'autant plus que dans **certains cas les réactions biologiques permettent** de prévoir l'avortement de cause endocrinienne.

*
**

Nous avons adopté pour notre travail le plan suivant :

- 1° Phénomènes endocriniens de la grossesse.
- 2° Mécanismes généraux de l'avortement.
- 3° Les causes classiques de l'avortement spontané.
- 4° Avortements dans les affections endocriniennes.
- 5° Avortements d'origine hormonale. Leur prévision par les réactions biologiques.
- 6° Thérapeutique hormonale de l'avortement.
- 7° Observation.

PHÉNOMÈNES ENDOCRINIENS DE LA GROSSESSE

Depuis une dizaine d'années l'endocrinologie génitale a fait des progrès dépassant toute espérance. Dans ce laps de temps, on a élucidé dans ses grandes lignes des processus humoraux du cycle génital de la femme, on a précisé le rôle des diverses hormones dans la menstruation et dans la grossesse et l'on a même déterminé la structure chimique exacte de ces hormones.

Pour comprendre le mécanisme par lequel certaines perturbations hormonales peuvent aboutir à l'avortement, il nous est indispensable de retracer rapidement la régulation hormonale des fonctions génitales de la femme et de développer les modalités du jeu hormonal pendant la grossesse. Nous verrons enfin la manière dont on se représente actuellement le mécanisme de l'accouchement. Toutes les notions qui suivent ont été empruntées aux ouvrages de Sainton, de Simonnet et Brouha et au traité de Stoeckel.

Il est aujourd'hui bien établi que c'est le lobe antérieur de l'hypophyse qui commande le développement et le fonctionnement de tout l'appareil génital. L'action de l'hypophyse s'exerce cependant par l'in-

termédiaire de l'ovaire, de sorte que la castration rompt le lien entre la fonction génitale et la glande pituitaire.

Depuis la naissance jusqu'à la puberté, l'hypophyse n'exerce qu'une influence minime sur les glandes génitales dont l'activité est tout à fait ralentie. Ce ralentissement est certainement le fait de l'absence de stimulation hypophysaire car on sait qu'on peut déclancher la puberté expérimentalement par l'injection d'hormone hypophysaire.

Au moment de la puberté, l'hypophyse déclanche le fonctionnement ovarien par la mise en circulation des hormones gonadotropes. Nous laissons de côté ici le problème de l'unicité ou de pluralité de ces hormones. Sachons seulement qu'elles agissent en stimulant les diverses activités ovariennes.

Ces activités évoluent selon un rythme défini, appelé chez les animaux cycle œstral, chez la femme cycle menstruel. Pour clarifier le problème, voyons d'abord comment évolue ce cycle chez la plupart des animaux de laboratoire (rat, souris, cobaye). Sous l'influence de l'hypophyse, un follicule de Graaf subit la maturation. En mûrissant, le follicule sécrète une hormone spécifique, la folliculine ou, selon la terminologie la plus récente, l'oestrone. Cette substance détermine une transformation de tout le tractus génital qui augmente de volume et qui est intensément vascularisé. En même temps, la muqueuse vaginale est le siège d'une desquamation et d'une congestion.

La folliculine, en imprégnant l'appareil génital, prépare la période de l'oestrus ou du rut. Au point culminant de cette phase, le follicule mûr se rompt et met en liberté l'ovule qui s'engage dans la trompe où il doit être fécondé. Nous verrons plus loin ce qui se produit lorsque la fécondation a lieu. Examinons pour l'instant l'éventualité contraire.

L'ovule non fécondé ayant été éliminé, le cycle continue et entre dans sa seconde phase. En effet, à l'endroit de la rupture folliculaire se forme un tissu cicatriciel chargé de pigment jaune et qu'on appelle le corps jaune. Ce tissu possède une activité endocrinienne intense et produit une seconde hormone génitale femelle, la lutéine, progestine ou progestérone. Cette hormone agit également sur l'appareil génital, mais dans un sens différent de celui de la folliculine. En effet, si cette dernière agit en préparant l'organisme à la fécondation, la progestérone semble avoir pour rôle essentiel la préparation de l'ovulation de l'œuf. Cette hormone agit avant tout sur la muqueuse utérine dont elle détermine l'hypertrophie et qui de ce fait se trouve préparée pour recevoir l'œuf fécondé.

Cependant, en l'absence de fécondation, le corps jaune n'a qu'une existence éphémère et il régresse dès qu'un nouveau follicule se met à mûrir, vraisemblablement sous l'influence de l'hypophyse. En même temps que le corps jaune disparaît, les phénomènes auxquels il a donné naissance rétrocedent également, et le cycle recommence.

Chez certains animaux, en particulier chez la lapine, le cycle n'a pas exactement la même évolution. En effet, chez cet animal la rupture du follicule, l'ovulation, n'est pas spontanée, elle ne se produit qu'à la suite du coït. Cette ovulation provoquée se produit par un réflexe mettant en jeu l'hypophyse. Si nous insistons sur ces faits relevant de l'expérimentation animale, c'est qu'ils sont importants au point de vue du diagnostic biologique de la grossesse sur lequel nous reviendrons ultérieurement.

L'application des faits établis par l'expérimentation à la physiologie génitale de la femme a donné lieu à de grandes discussions. Il semble aujourd'hui que le cycle menstruel de la femme se place aisément dans le cadre général des cycles génitaux. Chez la femme également on peut distinguer deux phases : une phase folliculaire et une phase lutéinique. La première débute à la veille des règles et dure de 12 à 16 jours, pour se terminer avec l'ovulation. Ce phénomène qui constitue le moment central du cycle chez les animaux passe presque toujours inaperçu chez la femme, sauf dans certains cas presque pathologiques où il se manifeste par un ensemble de faits réalisant la crise intermenstruelle. En l'absence de fécondation, la deuxième phase, phase lutéinique survient et détermine l'hypertrophie caractéristique de la muqueuse utérine. Or, chez la femme, le recommencement du cycle par la maturation d'un nouveau follicule donne lieu à un véritable petit avortement des processus de nidation. C'est ce petit avortement, consistant en une

desquamation de la muqueuse utérine hypertrophiée et accompagnée d'hémorragies, qui constitue la menstruation.

Ainsi donc le cycle oestral des animaux fournit une explication fort satisfaisante du cycle menstruel de la femme. Cette explication est peut-être un peu schématique, car les variations sont nombreuses, mais dans l'ensemble elle s'applique à la grande majorité des cas.

*
**

Voyons maintenant ce qui se produit dans le cas où l'œuf est fécondé. Cet œuf va se fixer sur la muqueuse utérine d'autant mieux que le corps jaune va faire subir à cette muqueuse les transformations nidatoires. L'essentiel dans ce cas, c'est que le cycle ne recommencera pas et le corps jaune persistera pendant longtemps. Il y a longtemps que les histologistes ont décrit deux sortes de corps jaunes chez la femme : le corps jaune de menstruation et le corps jaune de gestation. Le premier est peu volumineux et sa durée est brève ; le second a une taille beaucoup plus considérable et il persiste pendant toute la première moitié de la grossesse. Nous verrons plus loin que ce corps jaune est indispensable pour le maintien de la gestation, car son extirpation détermine l'avortement immédiatement.

Un phénomène endocrinien primordial de la grossesse est l'hyperfonctionnement de l'hypophyse. L'aspect histologique de cette glande indique une sécrétion intense. En dehors de l'ovaire et de l'hypophyse, il faut noter l'apparition d'une troisième formation endocrine pendant la grossesse, c'est le placenta. C'est dans le placenta que se forme la folliculine qui existe en abondance chez la femme enceinte et c'est vraisemblablement dans cet organe que se forme aussi le prolan B qui est à la base des techniques actuelles de diagnostic biologique de la grossesse.

A partir du moment où le placenta suffit pour produire toutes les hormones nécessaires à la poursuite de la grossesse, on peut enlever le corps jaune, sans que l'interruption de la gestation survienne. Il est vraisemblable donc que le placenta sécrète également une hormone lutéinisante.

Nous reviendrons plus loin sur le rôle et la signification de chacune des hormones au cours de la grossesse.

*
**

Avant de terminer ces notions préliminaires*, nous allons examiner les conceptions actuelles du mécanisme de l'accouchement. L'accord n'est pas fait encore sur cette question, mais il est vraisemblable que l'accouchement se produit grâce à un mécanisme au

moins partiellement hormonal. Knaus admet que l'accouchement est déclenché par une sécrétion de l'hormone du lobe postérieur de l'hypophyse. Cet auteur pense que pendant la grossesse le muscle utérin est rendu insensible à l'action de cette substance par la progestine. Que l'imprégnation par l'hormone du corps jaune vienne à diminuer, l'hormone ocytocique hypophysaire devient actif et déclanche le travail. Les travaux de Brindeau et de ses élèves ont montré que la mort du fœtus s'accompagne d'une chute immédiate des taux hormonaux dans l'urine de la femme. Il n'est pas impossible que l'expulsion du fœtus survienne du fait de cette diminution des hormones qui empêchent l'action de l'ocytocine.

Ces faits ne sont pas admis par tous les auteurs actuellement et Fekete pense que l'accouchement est dû au seul facteur mécanique de la distension utérine. Cependant, l'expérience de Snyder, réussissant à prolonger la gestation par l'injection de progestine constitue une preuve importante en faveur d'un mécanisme hormonal.

II

MÉCANISMES GÉNÉRAUX DE L'AVORTEMENT

Après l'exposé indispensable des notions endocrinologiques préliminaires, nous allons pouvoir envisager l'avortement lui-même. Il ne s'agit pas de supposer bien entendu que tous les avortements se font par un processus hormonal. Il semble cependant que, quelle que soit la cause déclanchante d'un avortement, le mécanisme final en est souvent hormonal. Cette conception a d'ailleurs reçu des applications thérapeutiques sur lesquelles nous reviendrons.

On peut schématiquement distinguer deux grands processus qui aboutissent à l'avortement :

- a) Mort du fœtus suivie de son expulsion;
- b) Contractions utérines aboutissant à la mort du fœtus.

Nous allons envisager chacun de ces deux grands mécanismes et nous allons tenter d'analyser les phénomènes hormonaux dont ils peuvent s'accompagner.

*
**

Dans une proportion importante de cas (tout particulièrement dans l'avortement syphilitique), c'est la

mort du fœtus qui est le *primum movens* de l'avortement. Dans la règle, un fœtus mort est expulsé. On peut donc admettre que du fait que le fœtus a cessé de vivre, l'utérus redevient apte à se contracter. Comment interpréter la récupération de cette aptitude ? Il semble qu'on peut émettre à cet égard l'hypothèse suivante : La présence d'un fœtus vivant et de ses annexes entretient la production d'hormones qui protègent l'utérus contre l'action contracturant de certaines substances, en particulier de l'ocytocine post-hypophysaire. Aussitôt que l'enfant meurt, cet équilibre hormonal gravidique est rompu et l'utérus subit l'influence des substances contracturantes. Tel est l'avis de Knaus, de Clauberg et c'est également la conclusion qui ressort des travaux de Runge, de Brinseau, de Chosson et Donnet, etc.

Ces derniers auteurs ont constaté que dès la mort du fœtus la teneur en prolane de l'urine diminue notablement. Ce n'est donc pas la présence mécanique du fœtus qui conditionne les faits, mais sa vie qui commande aussi l'aptitude contractile de l'utérus.

*
**

Dans la deuxième catégorie de cas, c'est l'état de l'utérus qui commande l'avortement et le fœtus reste vivant jusqu'à la phase terminale de l'avortement. Ces cas sont de loin les plus intéressants car on peut alors espérer d'empêcher l'avortement en consolidant la

fixation du fœtus sur la muqueuse utérine et en calmant les contractions de la musculature de cet organe.

De tels avortements peuvent être produits expérimentalement en modifiant l'équilibre hormonal de la gestation. Il existe trois procédés pour produire un avortement expérimental :

- a) L'injection de fortes doses de folliculine;
- b) L'ablation du corps jaune;
- c) L'extirpation de l'hypophyse.

Courrier a montré que l'injection de très fortes doses de folliculine peut déterminer l'avortement. Le mécanisme de cette action est encore obscur, mais il semble bien que la folliculine agit par une inhibition de l'hypophyse (Clauberg).

On comprend donc que l'avortement survient également lorsqu'on enlève l'hypophyse. C'est grâce à l'hyperfonctionnement de cette glande que le corps jaune de gestation persiste. Si on l'enlève, le corps jaune se résorbe, la muqueuse utérine desquame et l'avortement survient automatiquement.

A plus forte raison, l'avortement est fatal lorsqu'on enlève le corps jaune lui-même (Frankel).

Ces avortements expérimentaux ne se produisent que pendant la première moitié de la gestation. Dans la deuxième moitié, le placenta produit toutes les hormones nécessaires à la poursuite de la grossesse et à ce moment-là aucun des trois procédés ci-dessus ne suffit pour interrompre la gestation.

En somme, les conditions nécessaires pour le maintien de la gravidité sont étroitement déterminées par un processus hormonal complexe dont le primum movens est le lobe antérieur de l'hypophyse et dont l'organe efficient est le corps jaune. Ultérieurement, le placenta réunit tous les facteurs hormonaux. Lorsque le processus hormonal fonctionne normalement, la muqueuse utérine offre des conditions trophiques favorables au développement du fœtus et l'inaptitude contractile de l'utérus le met à l'abri d'une expulsion prématurée. Que cet équilibre vienne à se rompre, les phénomènes nidatoires cessent, l'utérus se contracte et l'avortement se produit.

III

LES CAUSES CLASSIQUES DE L'AVORTEMENT SPONTANÉ

Nous serons très brefs sur ces faits qui sont étudiés dans tous les traités et manuels classiques. Si nous les négligeons dans ce travail, ce n'est pas pour les sous-estimer, mais c'est parce que nous n'avons rien à ajouter à leur description.

On distingue généralement deux catégories de causes pour l'avortement spontané : les causes générales et les causes locales.

a) *Causes générales.*

Parmi celles-ci, la syphilis occupe la première place tant à cause de sa fréquence qu'à cause de son importance au point de vue prophylactique. En effet, la tendance à l'avortement des syphilitiques est heureusement influencée par le traitement. La syphilis agit en tuant le fœtus soit dès le début de la grossesse, soit plus tard (fœtus momifié ou macéré).

Parmi les autres causes générales, il faut retenir les cardiopathies (particulièrement le rétrécissement mitral), les lésions rénales, la pyélonéphrite, etc. Les

maladies infectieuses générales, les intoxications aiguës (sels de mercure, oxyde de carbone) ou chroniques (saturnisme, morphinomanie) constituent également des facteurs importants.

b) *Causes locales.*

Parmi celles-ci, il importe d'insister sur le traumatisme, bien que son effet soit très variable. Certaines femmes supportent des traumatismes très importants sans avorter, d'autres font une fausse couche à la suite de traumatismes minimes, en particulier des « traumatismes sexuels » sur lesquels a insisté Pinard.

Des affections gynécologiques sont souvent des facteurs d'avortement, généralement par une action purement mécanique. Il en est ainsi des fibromes utérins sous-muqueux, des kystes de l'ovaire, du cancer du col de l'utérus, des inflammations annexielles, des déviations utérines, etc. On a insisté sur les endométrites hémorragiques comme causes de l'avortement. Selon les idées actuelles, il n'est pas invraisemblable que cette affection soit d'origine endocrinienne.

Les anomalies gynécologiques occupent également une place importante dans l'étiologie des avortements.

Les anomalies d'insertion du placenta vient en premier lieu (insertion basse). Viennent ensuite les déformations pelviennes, l'hydramnios, la môle hydatiforme et surtout les insuffisances de développement

de l'utérus. Nous reviendrons plus loin sur l'infantilisme utérin comme cause d'avortement, car cette anomalie est en rapport avec les hormones génitales et est susceptible d'être améliorée par une thérapeutique endocrinienne (Zondek).

IV

AVORTEMENTS DANS LES AFFECTIONS ENDOCRINIENNES

Nous avons exclu du chapitre précédent les affections des glandes endocrines parmi les causes bien connues de l'avortement. Considérant que le système endocrinien forme un ensemble fonctionnant d'une façon synergique, nous avons voulu rapprocher ces cas de ceux qui nous occuperont dans les chapitres suivants. Nous mentionnerons également ici le rôle éventuel la vitamine E dans la pathogénie de certains avortements.

a) Avortements et affections thyroïdiennes.

Etant donné le fonctionnement insuffisant des ovaires dans l'hypothyroïdie, on a pensé depuis longtemps que cet état prédisposait à l'avortement. Dès 1910, Lehmann a publié des observations qui militent en faveur de cette conception. Plus récemment, Vignes a confirmé le rôle de l'hypofonctionnement du corps thyroïde dans la pathogénie de l'avortement habituel. Cet auteur a vu une grossesse menée à terme chez une femme qui a avorté trois fois et qui a reçu pendant un mois un traitement thyroïdien. Van der Hoe-

ven a publié 13 observations semblables. Selon Sehr, l'insuffisance thyroïdienne est la première cause à laquelle il faut penser chez une femme qui présente des avortements en série et qui a un appareil génital infantile. Litzenberg recommande de pratiquer chez toute femme présentant des avortements habituels une mesure de métabolisme basal. Cependant Abbruzzese pense que l'hyperthyroïdie peut, aussi bien que l'insuffisance thyroïdienne, être à la base de l'avortement habituel. Il apporte à l'appui de cette idée les résultats du métabolisme basal chez 30 femmes qui ont avorté plusieurs fois. Chez ces femmes, le métabolisme était augmenté dans 11 cas, diminué dans 5 cas et normal dans 14 cas.

Il semble actuellement qu'on ne peut guère parler dans ces cas d'une atteinte de la glande thyroïde seule. On sait en effet maintenant que c'est l'hypophyse qui commande le développement de toutes les autres glandes endocrines. On peut donc penser que les femmes hypothyroïdiennes à appareil génital infantile sont atteintes d'une insuffisance hypophysaire.

b) Avortements et diabète.

L'action abortive du diabète est de connaissance ancienne. Offergeld admettait que les diabétiques avortaient dans 50 % des cas. La statistique de Colorni, portant sur 85 grossesses, montre 10 avortements et 23 accouchements prématurés. Seitz donne 50 % et V. Noorden 30 %.

Parmi les statistiques plus récentes, celle de Vignes donne 33 % d'avortements, Nölle 75 %, Parson 50 %, Walker 25 %. Selon Vignes, la cause directe de l'avortement serait l'hydramnios dans 20 % des cas.

Quoi qu'il en soit, l'avortement est très fréquent chez les diabétiques. Il semble cependant que l'insulinothérapie arrive à en diminuer sensiblement le nombre (Henneberg et Bickel; Couvelaire et Labbé).

*
**

En dehors de ces cas, bien connus au point de vue clinique, l'expérimentation permet de prévoir que l'avortement est possible dans les hypofonctionnements graves de l'hypophyse, dans l'insuffisance surrénale, etc...

Notons ici rapidement que des facteurs alimentaires vitaminiques peuvent intervenir dans la pathogénie de l'avortement. On sait depuis les travaux d'Allen que les animaux privés de vitamine E sont incapables de mener à bien une gestation. Bien qu'une telle carence n'ait pas été montrée chez la femme, Vogt-Möller a montré récemment que l'administration de l'huile de germe de blé, très riche en vitamine E, exerçait une influence très favorable sur l'avortement habituel. L'auteur a appliqué ce traitement sur 20 femmes, dont 17 ont pu par la suite mener une grossesse à bien.

V

AVORTEMENTS D'ORIGINE HORMONALE LEUR PRÉVISION PAR LA RÉACTION BIOLOGIQUE

Nous avons vu dans les premiers chapitres que pendant les premiers temps de la grossesse, celle-ci ne pouvait être maintenue que grâce à la présence du corps jaune et de l'hypophyse. Cette dernière produit pendant la grossesse une hormone qui entretient le corps jaune. Ce dernier à son tour secrète la progestine qui est la condition essentielle du développement nidatoire de la muqueuse utérine et de l'état réfractaire du muscle utérin aux agents contracturants (Corner et Allen). Hisaw a montré que la progestine empêchait l'utérus de se contracter sous l'influence des excitations qui déterminent les contractions de l'utérus non gravide. Nous avons vu également que le corps jaune pouvait allonger la durée de la grossesse et c'est vraisemblablement l'explication des grossesses prolongées (Vignes).

D'autres recherches expérimentales ont montré que si la progestine empêche les contractions utérines (Frankel), la folliculine favorise celles-ci (Brouha et Simonnet).

Le premier auteur qui a démontré la possibilité d'avortements par insuffisance lutéinique chez la

femme fut Jeffcoat en 1932. En se basant sur les données de la réaction biologique de la grossesse, cet auteur a pu prévoir chez certaines femmes l'instabilité de la gestation et la menace d'avortement. Avant lui, Seitz a soupçonné l'existence de tels faits d'après les pièces opératoires d'ovaire chez les femmes sujettes à l'avortement habituel.

Plus récemment, Tate a repris les données de Jeffcoat et pu prévoir effectivement l'avortement dans 4 cas sur 5, alors qu'aucune manifestation clinique ne permettait de le soupçonner. Dans le cinquième cas, la grossesse a évolué normalement, malgré l'existence d'une réaction biologique du type « abortif ».

Tate pense en effet qu'il existe une forme de réaction tout à fait caractéristique de ces états de gestation instable. Nous allons étudier rapidement cette réaction.

On sait que primitivement Aschheim et Zondek décrivirent trois réactions que peut déterminer l'urine de femme enceinte sur la souris : la réaction I, augmentation de volume de l'ovaire; la réaction II, formation de follicules hémorragiques et la réaction III, formation de corps jaunes. Ultérieurement, on a vu que seules les réactions II et III sont caractéristiques de la grossesse, la réaction I est avant tout le fait de la folliculine. Or, Jeffcoat, puis Tate, ont constaté que dans la réaction du type abortif, l'intensité de la réaction I contraste avec la faiblesse des deux autres. En même temps ils ont vu une augmentation de vo-

lume considérable de l'utérus, telle qu'il est constaté en période oestrale chez la souris.

Les auteurs interprètent donc cette réaction comme le témoignage d'une rupture d'équilibre entre la folliculine d'une part et le prolane et la progestine, d'autre part. La présence d'une grande quantité de folliculine contrastant avec une faible teneur en hormones expliquerait l'instabilité de la gestation et la tendance à l'avortement.

Etant donné la possibilité de traiter ces grossesses instables par l'hormone lutéinique, cette prévision peut avoir une grosse importance pratique.

Dans l'observation que nous reproduisons à la fin de ce travail, nous avons voulu étudier cette réaction abortive à l'aide d'une autre méthode, celle de la titration de l'hormone lutéinisante dans l'urine, selon le procédé de Hinglais. Ce procédé se fait sur la lapine et est basé sur l'unité définie de la façon suivante : c'est la « plus petite quantité d'hormone qui, en une seule injection intraveineuse chez une lapine de 2 kgs fait apparaître en 48 heures au moins un point hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires. » Dans la grossesse normale, l'urine contient par litre de 1.000 à 4.500 unités-lapine d'hormone. Or, dans les deux dosages pratiqués chez notre malade avant l'avortement on a trouvé respectivement 1.000 et 750 unités.

Ces dosages confirment donc les données de Jeffcoat et de Tate et montrent qu'ils existent, en dehors

des grossesses normales, des grossesses instables, dues vraisemblablement à une insuffisance du fonctionnement du corps jaune.

VI

THÉRAPEUTIQUE HORMONALE DE L'AVORTEMENT

En présence des faits que nous venons de passer en revue, il était logique d'avoir recours à un traitement par le corps jaune. C'est ce qu'ont essayé un grand nombre d'auteurs qui relatent tous une proportion importante de succès.

Dès 1913, Seitz a suggéré un tel traitement, mais le premier qui le mit en œuvre semble être Hirtz en 1919. Puis vinrent les essais de Hanes et de Hofbauer qui signalent des résultats favorables. Halban a utilisé le corps jaune dans les menaces d'avortement et Glissmann l'a employé comme traitement préventif dans les avortements à répétition.

Anteck et Zwolinski rapportent 22 cas d'avortements habituels, dont 19 ont guéri et les femmes ont pu mener leur grossesse à bien. Wolfsohn a obtenu 7 succès sur 10. Etant donné l'absence de bonnes préparations d'hormone lutéinique, Sellheim a eu recours à l'injection de sérum de femmes enceintes normales. Il a traité ainsi avec succès 7 cas.

Witherspoon a essayé de stimuler indirectement la sécrétion lutéinique par de l'hormone antéhypophysaire. Ce traitement n'a donné que 25 % de succès.

Krohn, Falls et Lackner ont traité récemment 19 femmes avec une préparation standardisée de progestérone et ont obtenu 14 succès (74 %). La plupart de leurs malades avaient fait jusqu'à 6 fausses couches et à la suite du traitement elles ont pu accoucher normalement. Le traitement semble particulièrement efficace dans les avortements trainants et les menaces d'avortement. Dans les cas d'échec, il y a eu toujours une cause locale importante, telle qu'hydramnios, placenta praevia, etc...

Nous n'insistons pas ici sur les autres traitements endocriniens de l'avortement que nous avons mentionnés dans les chapitres précédents. Disons seulement un mot de la folliculine, préconisée par Zondek dans certains avortements avec infantilisme utérin. Cette médication peut paraître paradoxale, étant donné l'action abortive de la folliculine. Selon Clauberg, elle donne cependant parfois des résultats, surtout à titre préventif chez les femmes sujettes aux avortements à répétition. On sait en effet que la progestine n'agit que sur un utérus préalablement imprégné par la folliculine.

En somme, l'hormone du corps jaune peut rendre de réels services dans les avortements trainants et dans les avortements à répétition dont on ne trouve pas la cause et lorsque la réaction de Bordet-Wassermann est négative. Selon les conclusions de Krohn et de ses collaborateurs, ce traitement serait à mettre en œuvre dans tous les cas où la mort du fœtus n'est pas certaine. Le prix élevé de ce médicament ne per-

met peut-être pas un emploi aussi large. Ce qui nous paraît plus assuré, c'est son utilité dans les cas où une réaction biologique a pu montrer l'insuffisance de la sécrétion lutéinique.

VII

OBSERVATION

Mme L..., âgée de 27 ans, est mariée depuis 2 ans. Depuis cette époque, elle a fait quatre fausses couches :

1° Juin 1936, fausse couche de 2 mois, après 6 mois de mariage;

2° Octobre 1936, avortement de 1 mois et 11/2;

3° Janvier 1937, avortement de 2 mois;

4° Avril 1937, avortement d'un peu plus de 1 mois.

Désirant d'avoir des enfants et ayant eu ses dernières règles le 115 décembre 1937, elle vient consulter le 28 janvier 1938 pour savoir si elle est enceinte et pour demander conseil.

Dans ses antécédents on ne note aucune maladie importante. Réglée à 14 ans, elle a toujours eu des règles douloureuses et très peu abondantes, durant à peine deux jours. Les règles surviennent tous les 30 jours.

La réaction de Bordet-Wassermann, pratiquée chez Mme L..., ainsi que chez son mari à deux reprises, a été toujours négative.

L'examen général ne montre rien d'anormal. Cœur et poumons normaux. Système nerveux normal. Elle se plaint d'une constipation opiniâtre.

Au point de vue gynécologique, la malade est bien conformée. Au toucher, on trouve un col normal, légèrement ouvert. Pas de déviation utérine, pas de métrite, ni de douleur annexielle.

La configuration générale montre une tendance à l'obésité avec des seins peu développés.

Pour confirmer le diagnostic de grossesse, on pratique une réaction de Brouha qui est positive, le 2 février.

Devant l'inquiétude de la malade qui a une véritable phobie de l'avortement, on prescrit le repos, une alimentation riche et l'abstinence sexuelle.

Un premier dosage d'hormone gravidique fut pratiqué le 8 février et a montré dans l'urine prélevée le matin 1.000 unités-lapine (par la technique de Brindeau). A ce moment-là il n'existe aucun signe de menace d'avortement. Le col est toujours légèrement ouvert et la malade présente quelques nausées.

Deuxième dosage le 15 février : fait dans les mêmes conditions, on ne trouve plus que 750 unités-lapine. Il n'y a toujours aucun signe d'avortement.

L'examen clinique reste toujours entièrement négatif. Il n'y a pas dans les urines ni sucre ni albumine. Tout reste normal jusqu'au 26 février, lorsque

surviennent quelques pertes sanglantes. La malade est mise immédiatement au repos au lit avec de la glace sur le ventre.

Cependant, le lendemain les pertes s'accusent et la fausse couche se produit le 1^{er} mars. Dans l'ensemble les pertes ont été peu abondantes, mais l'avortement fut très douloureux.

Une réaction biologique pratiquée le 2 mars est complètement négative.

En somme, les réactions biologiques ont permis de prévoir l'avortement, mais n'ayant pas eu de bonnes préparations d'hormone lutéinique sous la main, nous n'avons pu instituer le traitement qui aurait peut-être pu l'éviter.

CONCLUSIONS

1° Dans une certaine proportion de cas d'avortements spontanés, l'examen le plus minutieux n'arrive à découvrir aucune des étiologies classiquement admises. D'après les connaissances actuelles sur l'endocrinologie génitale de la femme et d'après l'interprétation des faits cliniques et biologiques, il semble qu'on peut admettre une pathogénie hormonale pour ces avortements de cause inconnue.

2° Expérimentalement on a établi que le corps jaune joue un rôle primordial dans le maintien de la grossesse, tout au moins pendant la première partie de celle-ci. L'ablation du corps jaune détermine l'avortement et l'administration d'hormone lutéinique arrive à prolonger la grossesse au-delà du terme.

3° Chez certaines femmes, en imminence d'avortement, on a décrit un aspect particulier de la réaction biologique, témoignant d'une faible concentration de l'hormone lutéinisante et d'un excès d'hormone folliculaire. A l'aide du dosage de l'hormone gravidique, nous avons pu constater chez une femme, exempte de signes cliniques d'avortement, une diminution du taux de cette hormone. La réaction biologique permettrait donc dans ces cas de prévoir l'avortement.

4° Ces avortements, qui se produisent généralement à répétition, pourraient bénéficier de l'action thérapeutique de la progestine. Celle-ci favoriserait la fixation du fœtus sur la muqueuse utérine et permettrait à la grossesse d'arriver à terme.

5° En dehors de ces cas, nous avons étudié également les avortements par insuffisance thyroïdienne, les avortements du diabète et ceux qui, déterminés par un développement insuffisant de l'utérus, peuvent être améliorés par un traitement à la folliculine.

Vu : *Le Doyen :*

TIFFENEAU.

Vu : *le Président de Thèse :*

CUNÉO.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBRUZZESE. — *Riv. ital. Ginecol.*, 1929, t. 10, p. 43.
- BRINDEAU ET HINGLAIS. — *Presse Méd.*, 3 mai 1933.
- BROUHA ET SIMONNET. — *C.R. Soc. de Biol.*, 1927, t. 96, p. 96.
- CHOSSON ET DONNET. — *Presse Méd.*, 2 juin 1934.
- CLAUBERG. — Ovarium, Hypophyse, Placenta und Schwangerschaft. *Traité de Gynécologie de Stoeckel*, t. IX, p. 109. Munich, 1936
- CORNER ET ALLEN. — *Amer. Journ. Physiol.*, 1929, t. 88, p. 328.
- COURRIER. — Les hormones sexuelles femelles. Réun. plén. Soc. Biol., 22 et 23 mai 1931.
- FEKETE. — *Endokrinol.* 1933, t. 12, p. 3.
- FRANKEL. — *Arch. f. Gynäkol.*, 1903, t. 68.
- HALBAN. — *Münch. Med. Woch.*, 1921, p. 1314.
- HANNES. — *Monatschft. Gebhilfe et Gyn.*, 1919, t. 50, p. 199.
- HANNEBERG ET BICKEL. — *Gynécol. et Obst.*, 1927, t. 12, p. 72.
- HISAW, FEROLD ET MEYER. — *Physiol. Rev.*, 1930, t. 3, p. 135.
- HOFBAUER. — *Zentralbl. f. Gyn.*, 1920, t. 44, p. 777.
- JEFFCOAT. — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 1932, t. 39, p. 67.
- KNAUS. — *Münch. Med. Woch.*, 1928, p. 553.
- KROHN, FELS ET LACKNER. — *Amer. Journ. Obst. Gynec.*, 1935, t. 29, p. 198.
- LEHMAN. — *Arch. f. Gynäk.*, 1914, t. 101, p. 203.

- LIT ENBERG. — *Amer. J. Obst.*, 1926, t. 12, p. 706.
- NOORDEN ET ISAAC. — *Die Zuckerkrankheit*, Berlin, 1929.
- RUNGE. — *Blutungen und Fluor*, Berlin, 1931.
- SAINTON, BROUHA ET SIMONNET. — *Endocrinologie clinique et expérimentale*, Paris, 1938.
- SELLHEIM. — *Zentralbl. f. Gynäk.* 1933, t. 57, p. 2226.
- SIMONNET. — *La folliculine*. Paris, 1938.
- TATE. — *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1935, t. 29, p. 594.
- VIGNES. — *Progrès Méd.*, 1927, t. 42, p. 1255.
- VIGNES. — *Concours Méd.*, 1933, p. 709.
- VOGT-MOLLER. — *Acta Obst. et Gyn. Scand.*, 1934, t. 13, p. 219.
- WOLFSOHN. — *Méd. Welt.*, 1932, t. 6, p. 1616.
- ZONDEK. — *Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens*. Berlin, 1931.
-





